

L20 ANSWER 1 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY 1

AN 1974-55345V [31] WPIDS

TI Cyclopropane-carboxylic acid deriv - useful for prepg. chrysanthemum acids
with natural configuration.

DC C03

PA (ROUS) ROUSSEL-UCLAF

CYC 1

PI DE 1966839 A 19740725 (197431)*

DE 1966839 B 19790301 (197910)

PRAI FR 1968-159066 19680712

AN 1974-55345V [31] WPIDS

AB DE 1966839 A UPAB: 19930831

1-cis-3,3-Dimethyl-2-(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)-cyclo-
propane-1-carboxylic acid (1S, 2R) (I) is a novel cpd which can be

converted into the natural (1R, 2R) configuration by known procedures.

The prepn of (I) by a multi-stage produce starting from

1-trans-chrysanthemumcarboxylic acid methyl ester (1S, 2S) (unwanted
isomer from synthesis of chrysanthemum carboxylic acid esters) and ending
with an optical resolution of the racemate corresp to (I) using

(+)-alpha-phenylethylamine is described.

L20 ANSWER 2 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY 1

AN 1970-03479R [03] WPIDS

TI Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formyl- -
cyclopropane-1-carboxylic acid hemiacylals.

DC C02 E15

PA (ROUS) ROUSSEL-UCLAF

CYC 11

PI DE 1935386 A (197003)*

DD 80701 A (197123)

JP 47014975 B (197219)

GB 1283225 A (197230)

GB 1283226 A (197230)

GB 1283227 A (197230)

CH 527152 A (197247)

CH 527787 A (197247)

SU 333760 A (197252)

US 3723469 A (197315)

CA 933173 A (197338)

IL 32569 A 19760630 (197632)

DE 1935386 B 19780706 (197828)

NL 164559 B 19800815 (198037)

BE 735933 A 19700112 (198320)

NL 6910789 A 19700105 (198347)

PRAI FR 1968-159066 19680712; FR 1968-159067 19680712

AN 1970-03479R [03] WPIDS

BEST AVAILABLE COPY

AB DE 1935386 A UPAB: 19930831

Racemic and optically active cis-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid hemiacetals. G5-. Of formula: are prepared by treating with ozone at about -80 degrees C a lower alkyl ester of a racemic or opt. active trans-chrysanthemumcarboxylic acid of general formula: (in which R is lower alkyl) in presence of a lower alkanol, subjecting the resulting oxidation cpd. to reductive decomposition with a reducing agent such as a lower alkyl sulphide like dimethyl sulphide and hydrolysing the resulting racemic or opt. active dialkylketal of the lower alkyl ester of the trans-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid with an acid to give the lower alkyl ester of trans-3, 3-dimethyl-2-formyl-cyclopropane-1-carboxylic acid of general formula: subjecting this ester to the action of a base to give the corresponding lactone of cis-3,3-dimethyl-2-(alkyloxyhy-

droxymethyl)-cyclopropane-1-carboxylic acid of formula: (in which R11 is lower alkyl) reacting this cpd. with an aqs. medium which can be slightly acid for example acetic acid, or slightly basic such as an alkali metal alcoholate/corresponding alcohol, and isolating the required product in the form of the internal hemiacetal.

L20 ANSWER 3 OF 3 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN FAMILY 1

AN 1970-03475R [03] WPIDS

TI Cyclopropane derivatives.

DC C02 E15

PA (ROUS) ROUSSEL-UCLAF

CYC 11

PI DE 1935320 A (197003)*

JP 46024695 B (197128)

GB 1270270 A (197215)

JP 47014563 B (197218)

CH 518899 A (197220)

SU 320113 A (197239)

CA 910917 A (197241)

DE 1935320 B 19750116 (197504)

DD 112121 A 19750320 (197523)

IL 32567 A 19760630 (197632)

US 4014918 A 19770329 (197714)

NL 163768 B 19800516 (198023)

BE 735932 A 19700112 (198320)

NL 6910790 A 19700105 (198347)

PRAI FR 1968-159066 19680712; FR 1968-159067 19680712

AN 1970-03475R [03] WPIDS

AB DE 1935320 A UPAB: 19930831

Racemic or optically active cyclopropanecarboxylic acids, such as cis-3,3-dimethyl-2-(2'-methoxycarbonyl-trans-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R) or 1-cis-seq.-trans-pyrethrumcarboxylic

acid (1S, 2R), are obtained by submitting the inner hemiacetal of cis-3,3-dimethyl-2-formylcyclopropane-1-carboxylic acid to action of a carbanionic phosphorus reagent, such as triarylalkylphosphonium salt in presence of strong base in organic solvent.

Specified cpds. include cis-3,3-dimethyl-2-(2'-methyl-1'-propenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R) or 1-cis-crysanthemumcarboxylic acid (1S, 2R) which is obtained by action of triarylisopropylphosphonium salt on inner hemiacetal of cis-3,3-dimethyl-2-formyl-cyclopropane-1-carboxylic acid (1S, 2R).

⑤Int.Cl. ⑥日本分類
C 07 c 16 O 86
C 07 d 30 F 352
A 01 n 30 F 922
16 E 31

日本国特許庁

⑩特許出願公告

昭46-24695

⑩特許公報

④公告 昭和46年(1971)7月15日

発明の数 1

(全20頁)

④シクロプロパン誘導体の製造法及びそれから得られる生成物

⑥特 願 昭44-54857

⑦出 願 昭44(1969)7月12日 5

優先権主張 ⑧1968年7月12日⑨フラン
ス国⑩159066

⑦発 明 者 ジャック・マルテル

フランス国ボンディ93リュ・ド
ウビエ15

⑦出 願 人 ルセル・ユクラフ

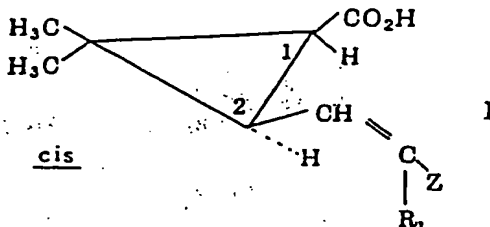
フランス国パリ市7区ブルバ
ル・デ・ザンバリッド35

代 理 人 弁理人 山際宏 外1名

発明の詳細な説明

本発明は、シクロプロパン誘導体の製造法を目
的とする。

さらに詳しくは、本発明は、次の一般式 I



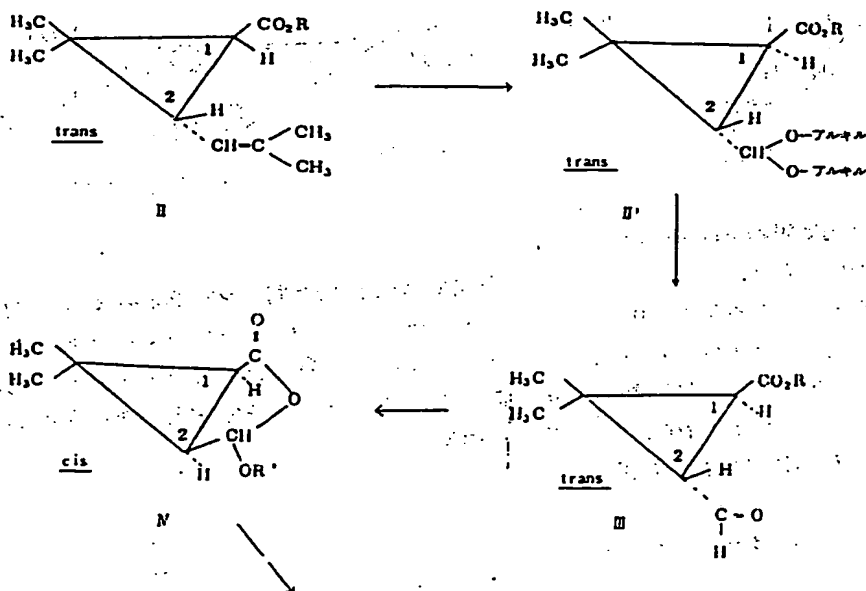
〔この式で、炭素1上のCO₂H置換基と炭素2上

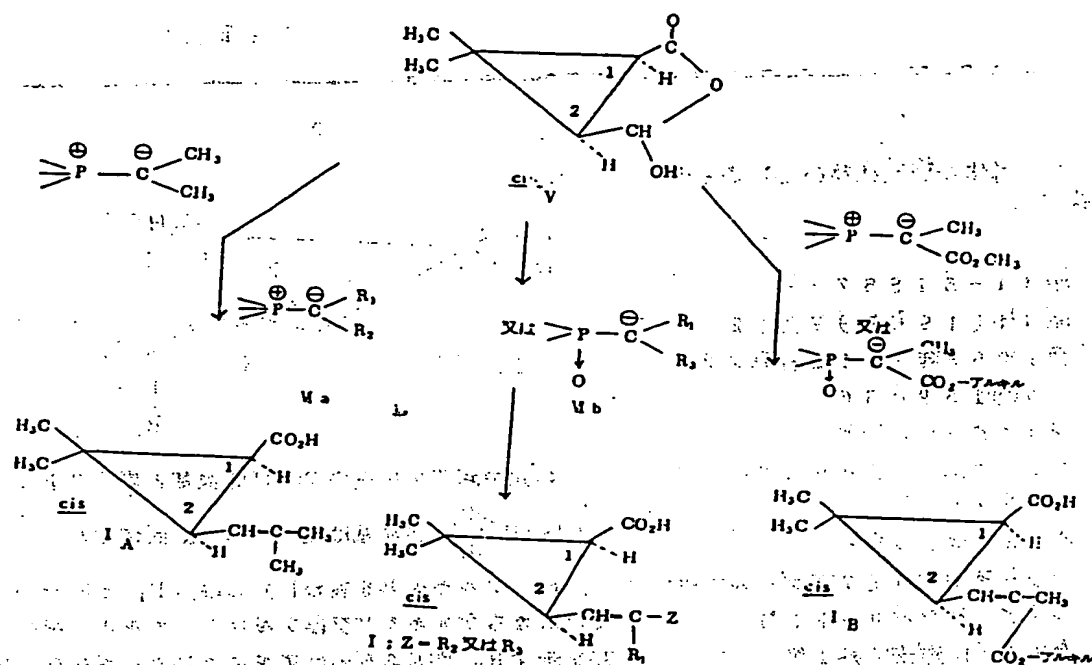
のCH=C^Z/_{R₁}置換基は互にcis-位置にあり、

R₁ は、アルキル基を表わし、Zは、R₁ と同一
又は異なるアルキル基又はアルコキシカルボニル
基を示すR₂ 残基あるいはアルコキシカルボニル
15 基を示すR₃ 残基を表わす〕のラセミ又は光学活
性シクロプロパンカルボン酸の製造を目的とする。

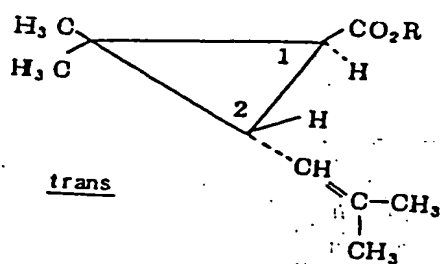
本発明の目的である、化合物Iの製造法は、そ
の出発原料の製造も含めた次の化学式Iに要約さ
れる。

化学式 I



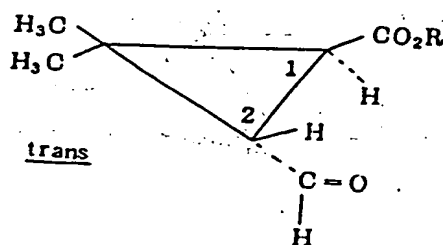


この方法は、次の式II



II 30

低級アルキルエステルのジアルキルケタール II' を酸試剤の作用によつて加水分解して次の一般式 III

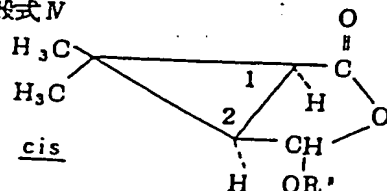


III

35

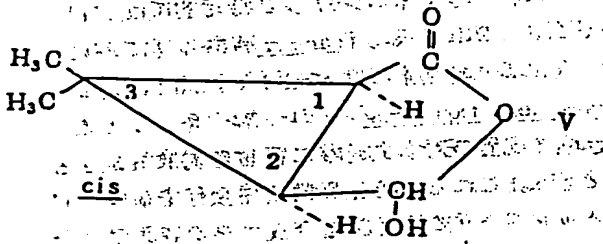
(この式でRは低級アルキル基を表わす) のラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (すなわち trans-菊酸) の低級アルキルエステル、特に (1S, 2S) 立体配置のエステル II を低級アルカノールの存在下にオゾンによつて処理し、得られた酸化化合物の還元分解を還元剤の作用によつて行ない、得られたラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の 45

(この式でRは前記と同じ意味を有する) の trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルを得、前記のエステルに塩基性試剤を作用させて次の一般式 IV

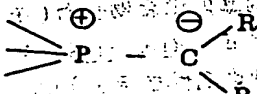


IV

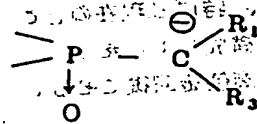
(この式でR' は低級アルキル基、特にメチルを表わす)の対応する cis-3・3-ジメチル-2-(アルコキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸のラクトンを得、前記の化合物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり又は塩基性であり得る)を作用させて分子内ヘミアシラールの形で存在する次の式V



の cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(この化合物は、出発化合物IIそれ自体がラセミ形(1S, 2S)立体配置又は(1R, 2R)立体配置であるかによつてラセミ形(1S, 2R)立体配置又は(1R, 2S)立体配置である)を得、前記の化合物Vに20-アルキル(例えばエテル、プロピル、イソプロピル)のカルボアニオン性試剤VI(これは塩基性媒質中では次の式Va



(この式でR1及びR2は前記の意味を有する)のイリドの形で、又は次の式Vb



(この式でR1及びR2は前記の意味を有する)のカルボアニオンの形で存在し得る)を反応させ、ラセミ形か又は2-位の立体配置が出発化合物IIの立体配置と反対である所望の対応する化合物Iを得る。

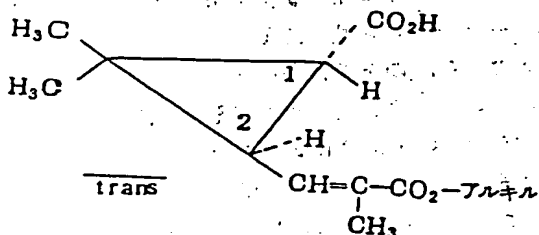
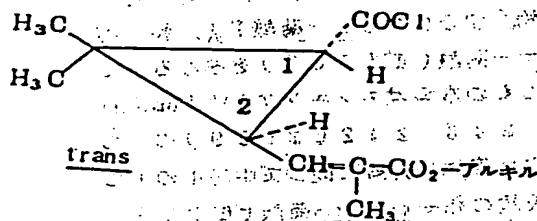
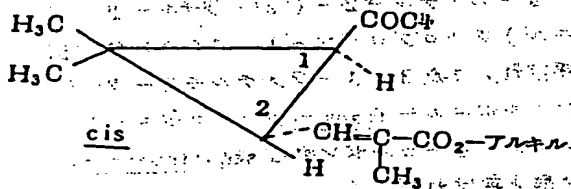
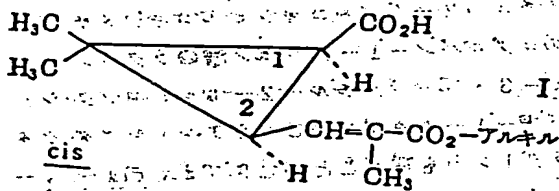
混乱を避けるのには、アール・エス・ラーン(R. S. Lahn)、サー・シー・インゴルド(Sir C. Ingold)及びグイ・プレログ(V. Prelog)の命名法[Experientia; 12, 81(1956); Angew. Chem., 78, 413(1966)]を参照されたいに従つて、本発明の方法から得られた化合物をその1-位及び2-位の不整炭素の絶対配置によつて定義するのが有用であると判断さ

れた。

命名法に関する限りでは、同様に、cis-3・3-ジメチル-2-(アルコキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸のラクトンNは cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のヘミアルキルケタールのラクトンとも呼ぶことができ、また cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の分子内ヘミアシラールは cis-3・3-ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸のラクトンとして呼称することもできることに注意されたい。最後に、3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸は菊酸と呼ばれ、また3・3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸はseq. trans-ビレトリン酸と呼ばれる。

本発明の方法に従えば、特定のには、R1=R2=20-アルキル(例えばエテル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等)を有する化合物Iを製造することができる。本発明の方法によつて製造される化合物Iの中でも、特に、R1=R2=CH3である化合物、すなわち cis-菊酸I A、特定のには1-cis-菊酸(1S, 2R)を挙げることができ、このものはエム・ジュリア(M. Julia)他、C. R., 248, 242(1959)の方法の如きそれ自体周知の方法に従つて中心1のエピ化によつて天然のd-trans-菊酸(1R, 2R)に変換することができる。さらに、R1=CH3, R2=-CO2-アルキルである化合物、特定のにはR1=CH3, R2=-CO2CH3である cis-seq. trans-ビレトリン酸I B、特に(1S, 2R)立体配置の1-cis-酸を挙げることができ、このものは同日出願の特許出願に記載の方法を適用することによつて中心1のエピ化により天然のd-trans-seq. trans-ビレトリン酸(1R, 2R)に変換することができる。前記の方法は、1-cis-seq. trans-ビレトリン酸クロリド(1S, 2R)を製造し、このものを加熱によつてエピ化し、次いでエピ化された(1R, 2R)酸クロリドを加水分解することから本質的になる(化学式IIを参照せよ)。

化学式 II



事実、本発明の目的は、I Aのような菊酸型の式I又はI Bのようなビレトリン酸型の式Iのcis-立体配置を有する酸の製造法を開示することであつて、これらのものはそれ自体では最低の生物学的興味を与えるにすぎないがしかし各種の方法によつて、ラセミ系の又はより特定のにはd-天然(1R, 2R)系のtrans-菊酸並びにラセミ系の又はより特定のにはd-天然(1R, 2R)系のtrans seq. trans-ビレトリン酸のようなtrans-立体配置の対応する酸に容易に変換することができる。これらは顕著な殺虫性を有するビレトリノリド族の天然又は合成エステルを構成するものである。

同様に、本発明の重要な目的は、(1S, 2R)立体配置の光学活性酸I A及びI Bの製造法を開示することであつて、これは(1S, 2S)立体配置の1-trans-菊酸の低級アルキルエステルIIを出発物質として使用するのを可能とするものである。これらのエステルは、特に1-trans-菊酸(1S, 2S)のエステル化によつて得られる。この酸、つまり天然菊酸の対掌体化合物(そのビレトリノリドエステルは天然d-trans-酸エステルの殺虫活性よりも低い活性を示す)は、特許第521183号に記載の方法によつて製造されるd1-trans-菊酸の分割中に得られる。

それ故に、本発明の方法は、特に、現在のところ菊酸合成の無用の副生物を構成していた1-trans-菊酸(1S, 2S)に価値を回復させることを可能にするものである。

この価値の開発は、次の工程を必要とする。すなわち、d1-trans-菊酸の分割、d-trans-酸(1R, 2R)と1-trans-酸(1S, 2S)の分離、1-trans-菊酸の対応する(1S, 2S)エステルへの変換、このtrans-(1S, 2S)エステルの本発明の方法によるcis-(1S, 2R)立体配置のI A又はI Bのような酸への変換、及びこれらの酸の、菊酸系に関する限りでは周知の方法によつて、例えばエム・ジュリア(M. Julia)のC. R., 248, 242 (1959)に記載の方法によつて、又はビレトリン酸系に関する限りでは同日出願の特許出願に記載の方法によつて、(1R, 2R)立体配置の天然菊酸又はビレトリン酸に変換することからなる。

しかしながら、本発明の方法は広く一般に適用し得ることは言うまでもない。それは1-trans

45

一菊酸から誘導される(1S, 2S)系から出発するものだけに限定されるものではなく、ここに開示した反応はd-trans-一菊酸から誘導される(1R, 2R)系に対して又はdl-trans-一菊酸から誘導されるラセミ系に対しても等しく適用することができる。同様に、出発生成物は、trans-立体配置のラセミ化合物及び光学活性物の混合物又はtrans及びcis立体配置のラセミ化合物及び光学活性化合物の混合物、例えばdl-cis及びtrans-一菊酸エステルの混合物とすることができる。後者の場合には、本発明の方法に従って得られる化合物I_A及びI_Bはcis-ラセミ形によつて構成される。

化合物IIから出発する化合物Iの製造法は、連続する四段階を含み、そのうちの二段階が特に独特のものである。

それは、中心1の立体配置は保持して中心2の立体配置を反転させることによつてtrans-構造の化合物IIIをcis-構造の化合物IVに変換すること、並びに中心1及び2の立体配置を保持しながら化合物Vを化合物Iに変換することに関する。

菊酸系の不飽和鎖をアルデヒド基によつて置換する問題は、知る限りでは、現在のところ決して充分に解決されていなかった。

2種の酸化剤を使用して連続的に作用させる二段階の漸進的酸化は、ジオール又はケトール基を形成し、次いでアルデヒド官能基へ導く(エム・マツイ(M. Matsui)及びエイチ・ヨシオカ(H. Yoshioka), Agr. Biol. Chem. Jap., 28(1), 32(1964)を参照せよ)か或いは酸化、次いで得られた化合物の制御された還元を行うが、他方生成したアルデヒド基に関しては(エス・エイチ・ハーバー(S. H. Harper)及びエイチ・ダブリュー・ビー・リード(H. W. B. Reed), J. Sci. Food. Agr., 2, 414(1951)を参照せよ)事実僅かに増大した収率を与えるにすぎず、また工業的規模では困難を伴なつて実施できるにすぎないように思える。

ここに、この微妙な問題は、trans-一菊酸の低級アルキルエステルのオゾンリシスを低温でメタノールのような低級アルカノールの存在下に実施し、次いで生成した酸化化合物の還元的分解をジアルキルスルフィドによつて行なうことによつて解決された。ジアルキルスルフィドによる還元と組合せてメタノール媒質中でオゾンを使用すると

と(ちなみにこの還元方法はジアルキルスルフィドの作用に関する限りでは公知である(ジェームズ・ジェー・パツパ(James J. Pappas)他のTetra. Letters, 36, 4273(1966)を参照せよ))は、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルを、メチルエステルの場合には、対応するd-、l-又はラセミ-trans-一菊酸の対応低級アルキルエステルから出発して90%程度の非常に大きな収率を伴つて得ることを可能とした。

この工程は、適用の態様において、次の点によつて特徴づけることができる。

オゾンリシスは、低温で酸素とオゾンとの混合物を吹きこむことによつて行なわれる。-75℃~-80℃程度の温度が特に適合するようと思われる。このオゾンリシスを行なうのに好んで使用される溶媒は、低級アルカノール、特にメタノールである。同様に、酢酸エチル、クロロホルム、四塩化炭素等の有機溶媒を低級アルカノールとの混合物の形で使用することができる。

オゾン作用によつて形成された酸化化合物の還元は、各種の方法によつて行なうことができる。特定のには、ピレトリン酸のオゾンリシスに関するエム・ジュリア(M. Julia)他(Bull. Soc. Chim., 1007(1965))の方法から類推して、水性媒質中の粉末亜鉛を還元剤として利用することができ、また特定のには、亜硫酸ナトリウム又は重亜硫酸ナトリウム、フエロシアン化カリウム、亜りん酸トリアルキル、特に亜りん酸トリメチルを使用することができ(ダブリュー・エス・ノールズ(W. S. Knowles)及びキュー・イー・トンプソン(Q. E. Thompson), J. Org. Chem., 25, 1031(1960)を参照せよ)、或いは同様に、エス・エイチ・ハーバー(S. H. Harper)及びエイチ・ダブリュー・リード(H. W. Reed), J. Sci. Food. Agr., 2, 414(1951)の方法による5%のバラジウムを含有するバラジウム担持炭酸カルシウムのような適当な触媒の存在下に水素を使用することができる。しかしながら、実際に好ましい本発明の適用方法は、この還元的分解を行なうのにジアルキルスルフィド、特にジメチルスルフィドを使用することからなる。そしてこの還元は-40℃程度の温度で有利に行なわれ、なかなくオゾンリ

シスをアルコール性媒質中で行なつた場合には、ラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルのジアルキルケタールII¹からなる生成物を与えるが、これはII¹の部分的加水分解によつて形成されたある量の trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルIIを一般に含有する。この加水分解は酢酸のような酸試剤の作用によつて完了させる必要があり、しかしラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルを得るのを可能とする。遊離アルデヒド官能基を有する化合物が途中で形成されるこれらすべての反応は、可能な酸化を最大限回避するために不活性雰囲気下で行なわれる。

このようにして得られた trans-1構造の型IIIの化合物を、光学活性系で実施する場合にはラセミ化をさせないで、cis-1構造のエピマー化合物に変換することは、一般に容易に行なわれる操作とは思われない。事実、菊酸系では trans-1立体配置の化合物は cis-1立体配置の対応する化合物よりも熱力学的に安定であることは知られており、従つて相反する変換を犠牲にしても cis-trans-変換の方が好ましい。さらに、アルデヒドカルボニルによつて誘発される活性化を使用する化合物IIIの不整中心2のエピ化傾向は、エノール化し得るエステル基を有する不整炭素1の構造の一時的变化を行ない、その結果光学活性化合物IIIのラセミ化を行なうことになる。

しかしながら、化合物IIIを塩基性試剤によつて処理して所望の結果を達成できることがここに見出された。この処理は、恐らくアルデヒドエノラートを經由して中心2の反転を促進する効果を有し、それが型Nの分子内ヘミアシラールを形成す

ることによつてそれ自体を安定化し得る cis-1立体配置の化合物を導くのである。この予期しなかつた結果を達するためには、好ましくは塩基性試剤としてアルコラート/対応アルコール混合物を使用し、そして非水性媒質中で操作する。

特に好ましい操作方法においては、アルカリ金属メチラート/メタノール混合物、特にナトリウムメチラート/メタノール混合物を使用する。これらの条件下では、形成される生成物、すなわちエーテル化されたヘキサシラール(IV、R''=CH₃)は、ある量の遊離ヘミアシラールVを伴っていると思われる。

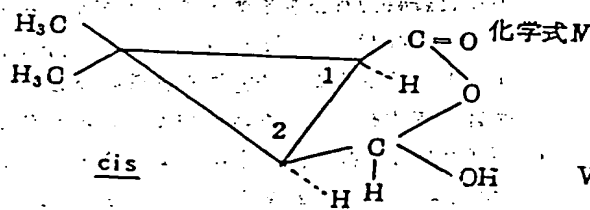
この化合物Vは次の工程で化合物Nを加水分解性媒質で処理して得られる。この加水分解は cis-1構造を乱さないように比較的弱い条件下で行な

われる。このため、水のみ、或いは水と別の溶媒(例えばメタノール又はエタノールのようなアルコール、環状エーテルオキシド、又はジメチルホルムアミドのようなアミド)との混合物よりなる中性水性媒質を使用することができる。同様に、これは、僅かに酸性の水性媒質中で、例えば水/酢酸媒質中で、或いは希塩酸媒質中で又は例えば重炭酸ナトリウムの希水溶液を利用する僅かに塩基性の水性媒質中で実施することができる。

しかしながら、水性ソーダ液のようなあまりに強いアルカリ性媒質については忠告した方がよいようである。

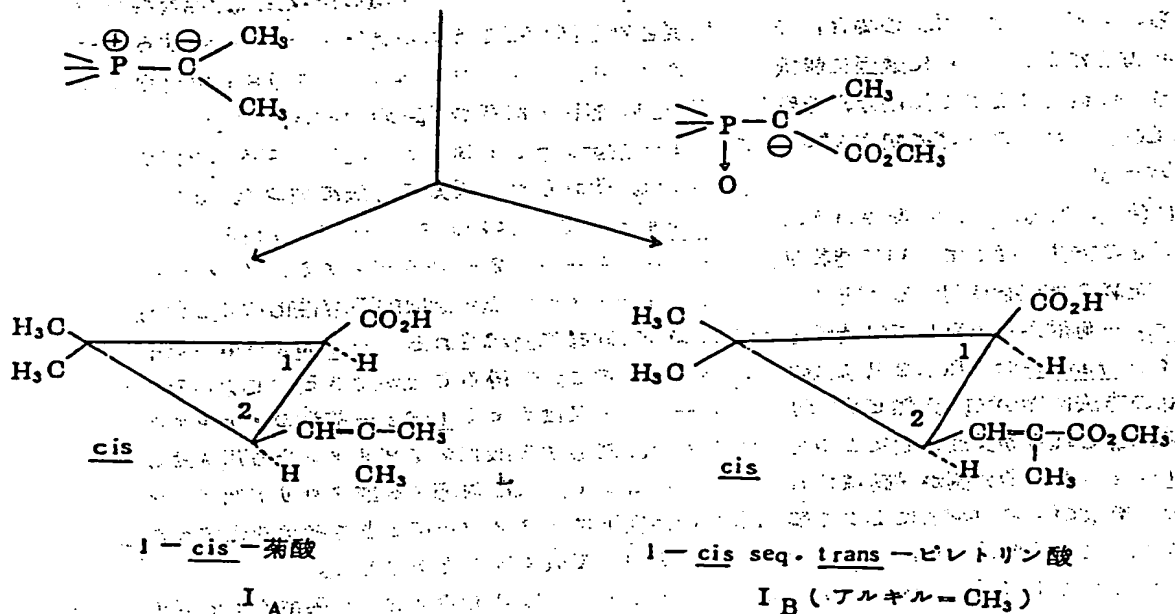
実際に、好ましい方法は、この加水分解に対しては水/ジオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質を使用することからなる。

本発明の方法の最後の工程(特に1-cis-菊酸及び1-cis seq. trans-ビレトリン酸を製造する場合を化学式Nに要約する)は、同様に注目すべきである。



13

14



事実、cis-構造の化合物Vから出発して中心2の立体配置の何らの反転も、特にtrans-構造の化合物の望ましくない生成を引きおこす効果を持つであろう反転も起させないで、したがって最初から処理を行なう生成物の立体化学を変更させないで、I_A又はI_Bのような化合物の不飽和鎖を再構成する必要があつた。

ここに、ヘミアシラールVをりんのカルボアニオン性試剤Ⅴ(塩基性媒質中では型Ⅴaのイリドの形で存在し得る)によつて処理することによつて所望のcis-構造の化合物Iを得ることが可能であることがわかつた。

試剤Ⅴの中では、トリアリールアルキルホスホニウム塩、特にトリフェニルアルキルホスホニウム塩(これは強塩基の影響下では型Ⅴaのアルキリデンホスホランを生ずる)、(トリスジアルキルアミノ)アルキルホスホニウム塩、[(ビスジアルキルアミノ)アリール]アルキルホスホニウム塩及び(ジアルキルアミノジアリール)アルキルホスホニウム塩(これらは強塩基の作用下では同様に型Ⅴaのイリドを生ずる)、並びに酸素化されたりん化合物の活性化誘導体、例えばホスフィンオキシド、ホスフィン酸エステル及びホスホン酸エステル(これらは強塩基性試剤の存在下では型Ⅴbのカルボアニオンの形で反応する)を挙げることができる。

本発明の方法を実施するためには、試剤Ⅴとし

てトリフェニルアルキルホスホニウム塩又はホスホン酸エステルを使用することが好ましいように思われる。

この反応は、ウィツチツヒ反応及び合同反応、特に所望のイリド又はカルボアニオンを発生する塩基性試剤としてアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミド、有機リチウム化合物又はアルカリ金属アルコールを使用し、溶媒としてジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジメトキシエタンのようなエーテル、ジメチルホルムアミドのようなアミド、アルコールとそのアルカリ金属アルコールの混合物、又はベンゼン若しくはシクロヘキサンのような炭化水素を使用する通常条件下で行なわれる。

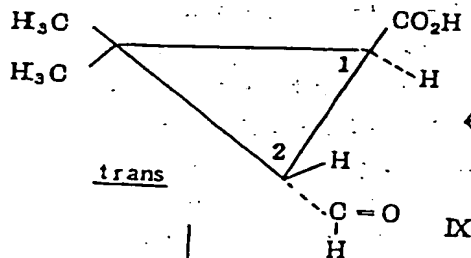
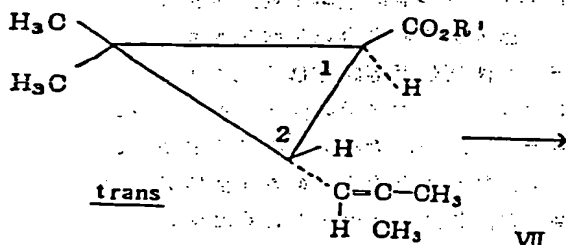
しかして、0・0-ジエチル-1-メトキシカルボニルエチルホスホネートと対応するラセミ又は光学活性cis-3・3-ジメチル-2-ジヒドロキシメチルシクロプロパン-1-カルボン酸のラクトンとをナトリウムアミド又はナトリウムメチラートの存在下に縮合させることによつてラセミ又は光学活性cis seq. trans-ビレトリン酸が製造され、或いはトリフェニルイソプロピルホスホニウムヨードライドと同一の対応するラクトンとを水素化ナトリウムの存在下に縮合させることによつてラセミ又は光学活性cis-菊酸が製造される。

このようにして得られた化合物は、僅かな量の

望ましくないエビマーを含有するかもしれない。この場合はこれらのエビマーは、類似の場合に使用される標準的な方法によつて、特に適当に選択した光学活性塩基との結合によつて又は分別蒸留によつて分離される。これらの分離に関する詳細は実験の部で後述する。

本発明の最初使用される trans-菊酸のラセミエステルは、周知の方法に従つて、特に特許第 521183 号に記載の方法を使用することによつて、dl-trans-菊酸から出発して製造することができる。d-trans-(1R, 2R) 系のエステルは、周知の方法に従つて、天然ピレトリンの加水分解から誘導されるか又は合成によつて得られる dl-trans-菊酸の分割から誘導される天然 d-trans-菊酸のエステル化によつて製造することができる。この分割は、特にカンベール (Campbell) によつて J. Sci. Food., 3, 189 (1952) に記載の方法に従つて、又は特願昭 43-46620 号に記載の方法に従つて実施することができる。この後者の方法は、d-trans-菊酸 (1R, 2R) の D(-)-threo-1-p-ニトロフェニル-2-ジメチルアミノ

化学式 III

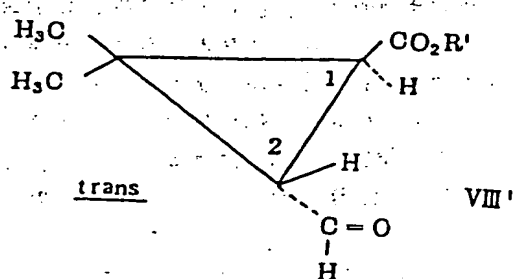
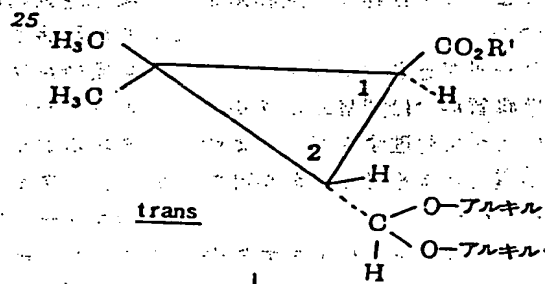


ロバン-1・3-ジオール塩の溶媒又は適当な溶媒混合物 (例えば 15% のメタノールを含有するメタノール/イソプロピルエーテル) 中における選択的不溶性化に基づくものである。

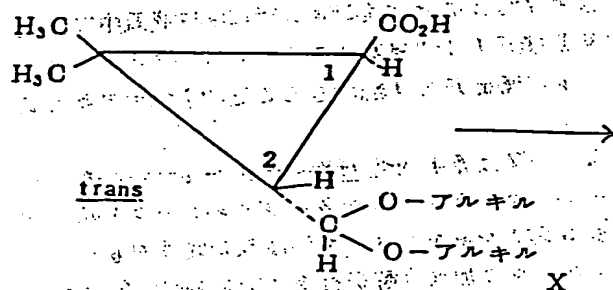
1-trans-(1S, 2S) 系のエステルについては、それらは、周知の方法に従つて、dl-trans-菊酸のその L(+)-threo-1-p-ニトロフェニル-2-ジメチルアミノロバン-1・3-ジオール塩の選択的不溶性化による分割によつて同様に誘導される 1-trans-菊酸のエステル化によつて得ることができる。しかし、d-, l-又はラセミ trans-菊酸のメチルエステルは、対応する酸にジアゾメタンを作用させることによつて、又は対応する酸クロリドをピリジンの存在下にメタノールによりエステル化することによつて製造することができる。

d-, l-又はラセミ trans-菊酸の t-ブチルエステルは、対応する trans-菊酸のメチルエステルにアルカリ金属 t-ブチラートを反応させてエステル交換することによつて得ることができる。

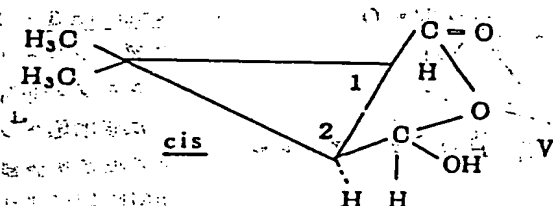
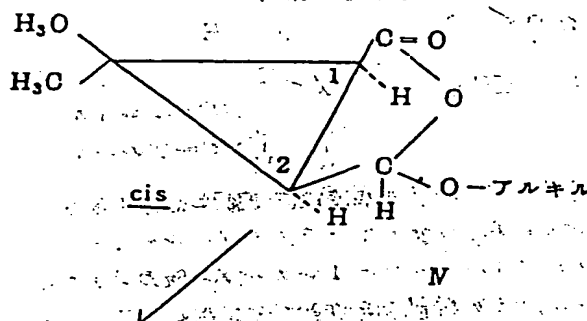
本発明の原料製造方法は、次の化学式 III



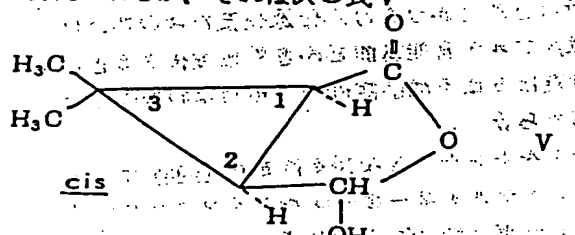
17



18

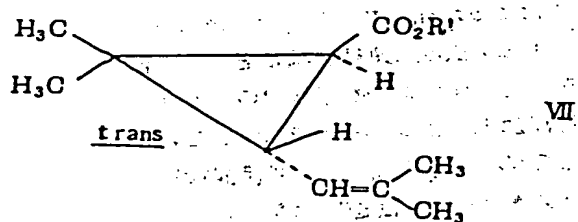


に要約されるが、それは次の式 V



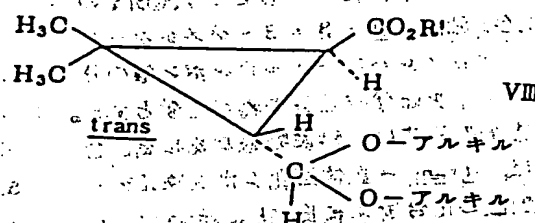
の分子内ヘミアシラールの形で存在するラセミ又は光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸を、2-位の立体配置が化合物 V の立体配置とは反対であるラセミ又は光学活性 trans-菊酸又はその低級アルキルエステルから出発して製造する方法ことになる。

この方法は、次の式 VII

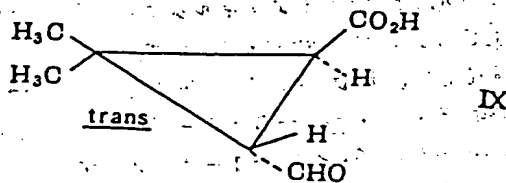


(この式で R' は水素又は低級アルキル基を表わす) のラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(すなわち trans-

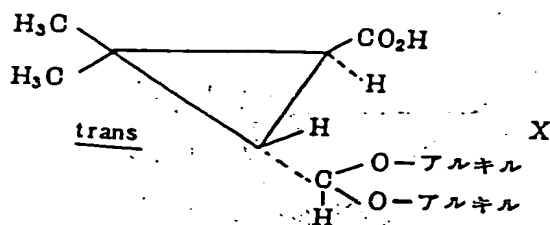
ns-菊酸)又はその低級アルキルエステルを低級アルカノールの存在下にオゾンで処理し、得られた酸化化合物の還元的分解を還元剤の作用によつて行ない、得られた次の式 VIII



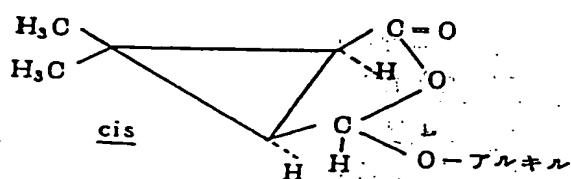
(この式で R' は前記の意味を有し、アルキル置換基は低級アルキル基を表わす) のラセミ又は光学活性ジアルキルケタールを酸試剤の作用によつて加水分解して対応する 2-ホルミル誘導体を得、そして R' が低級アルキル基を表わす場合には不活性雰囲気下に塩基性試剤の作用によつてけん化し、得られた次の式 IX



のラセミ又は光学活性 2-ホルミル誘導体に低級アルカノールを反応させ、1-位及び 2-位の立体配置が対応する出発化合物と同一であり且つ次の式 X



(この式でアルキル置換基は前記の意味を有する)の得られた trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジアルキルケタールに酸試剤を作用させて次の式Ⅳ



(この式でアルキル置換基は前記の意味を有する)のラセミ又は光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のヘミアルキルケタールのラクトンを得、この化合物に水性媒質(この水性媒質は僅かに酸性であり又は塩基性であり得る)を作用せしめて、所望のラセミ又は光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の分子内ヘミアシラールを分離することを特徴とする。

本発明の方法の変法は、特に特異な転移を包含する。これは、trans-立体配置の化合物Xを cis-立体配置の化合物Ⅳに変換し、次いで cis-立体配置の化合物Ⅳに変換することに関する。

事実、光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジアルキルケタールは、酸試剤を作用させると生成アルカノールを脱離して、2-位の立体配置が対応するシケタールの立体配置と反対である光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のヘミアルキルケタールのラクトンを生じ、次いで加水分解によつて、その立体配置を保持して、環状ヘミアシラールⅤの形で存在する対応光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸を与えることは驚くべきことである。

この変法は、その適用の態様において、次の点によつて特徴づけることができる。

1. オゾノリシス及び生成した酸化化合物の還元は、前記の方法に従つて本発明の方法によつて

行なうことができる。非カルボニル化不純物を排除するために、溶媒の除去後に酸性媒質中で試薬T(トリメチルアミノアセトヒドラジド)による処理を実施できることは注目すべきである。

2. ラセミ又は光学活性 trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジアルキルケタール又はその低級アルキルエステルの加水分解を行なう酸試剤は、酢酸である。

3. trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の低級アルキルエステルⅧ(R' = 低級アルキル)のけん化は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物の如きアルカリ試剤の作用によつて具合よく行なわれる。このけん化は、アルカノールのような有機溶媒の存在下に行なうことができる。けん化及びその後の処理は、アルデヒド官能基のどんな酸化もできるだけ避けるように不活性雰囲気下に行なわなければならない。

4. ジアルキルケタールXを得るために trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸Ⅳと縮合させる低級アルカノールは、特にメタノール又はエタノールである。

5. このけん化中の水の排除は、反応混合物を蒸留し、その蒸留物を脱水剤、例えば硫酸マグネシウム又は硫酸ナトリウム、いわゆる「シリボライト」(脱水されたアルカリ金属アルミノシリケート)、いわゆる「シリカゲル」(脱水シリカゲル)又はいわゆる「ドライライト」(無水硫酸カリウム)上に循環させることによつて具合よく行なわれる。Ⅳとアルカノールとの縮合中、水の除去は、連続的蒸留と反応混合物の容積を一定に保つような態様でのアルカノールの同時添加とによつて一様に達することができる。この後者の方法は、水と共沸混合物を形成しないメタノールには適用できない。

6. ラクトンⅣを得るために、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジアルキルケタールXに作用させる酸試剤は、特にp-トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸である。

7. trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシ

クロプロパン-1-カルボン酸のジアルキルケ
タールXに対する酸試剤の作用によつて生成す
るアルコールの除去は、アルコールと共沸
混合物を形成する第三の溶媒を同時に添加し又
は同時に添加しないで蒸留することによつて行
なわれる。

8. cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシク
ロプロパン-1-カルボン酸のヘミアルキルケ
ターのラクトンNの加水分解は、このラクト
ンを水性媒質中で、そして恐らくメタノール又
はエタノールのようなアルコール、環状エー
テル又はジメチルホルムアミドのようなアミド
の如き第三の溶媒の存在下に加熱することによ
つて具合よく行なわれる。これは、僅かに酸性
の水性媒質中で、例えば水/酢酸媒質中で、又
は例えば重炭酸ナトリウムの希水溶液を使用す
る僅かに塩基性の水性媒質中で実施することが
できる。しかしながら、水性ソーダ液のような
あまりにアルカリ性の媒質に対しては忠告した
方がよいようだ。この加水分解は、周囲温度で
水/ジオキサン媒質又は水/炭酸ガス媒質中で
有利に起こる。

次の各例は本発明を例示するものであるが、ど
んな場合においても本発明を限定するものではな
い。

製 造

製造I: 1-trans-菊酸(1S, 2S)のメチ
ルエステル[II, R=CH₃]
工程A: 1-trans-菊酸クロリド(1S, 2S)
140ccの石油エーテル(bp=35°~70°C)
中に7.35gの1-trans-菊酸(1S, 2S)
(注を参照せよ)を入れ、次いで3.5ccの塩化チ
オニルを数分にわたつて1滴ずつ入れ、周囲温度
に2時間かきませ、揮発性留分を減圧蒸留によつ
て除去し、次いでもつと高い真空下で蒸留し、80
gの1-trans-菊酸クロリド(1S, 2R)を得る。

bp=65°C/0.4mmHg.

注: 1-trans-菊酸-(1S, 2S)は、特に
ラセミ酸の分割によつて、例えば、特願昭43-
46620号に記載の方法に従つて、そのD
(+)-threo-1-p-ニトロフェニル-2-
ジメチルアミノプロパン-1・3-ジオール塩
中間体によつて得られる。

工程B: 1-trans-菊酸(1S, 2S)メチル

エステル
80ccの石油エーテル(bp=35°~70°C)
と80gの1-trans-菊酸クロリド(1S, 2S)
との混合物中に、冷却しながら55ccのメタノ
ールと65ccのピリジンとの混合物を1滴ずつ導入
し、48時間かきませ、有機相をデカンテーショ
ンによつて分離し、それを塩酸水溶液、重炭酸ナ
トリウム水溶液、水で順次洗浄し、次いで乾かし、
減圧下に濃縮乾固させ、次いでそれを充分な真空
下に再蒸留し、75.6gの1-trans-菊酸(1S,
2S)のメチルエステルを得る。bp=56°C/
0.15mmHg; [α]_D²⁰=-1.9°(c=1.4%,
エタノール)。

類似の態様でd-trans-菊酸(1R, 2R)
又はラセミtrans-菊酸から出発して、d-trans-
菊酸(1R, 2R)のメチルエステル又はラセ
ミtrans-菊酸のメチルエステルをそれぞれ得る。

また、d1-, d-又はl-trans-菊酸クロリ
ドをメタノール以外の低級アルコールによつてエ
ステル化して、類似の方法でd1-, d-又はl-
-trans-菊酸の各種低級アルキルエステルを得る。

d-trans-菊酸は、特願昭43-46620
号に記載の方法に従つて得られる。

製造II: d1-trans-菊酸-1-ブチルエステ
ル[II, R=CH₂(CH₂)₃]

300ccのトルエン中に窒素雰囲気下に3.8g
のカリウム1-ブチレートと26.6gのd1-
-trans-菊酸メチルを導入し、1時間15分かき
ませ、次いで+3.5°Cを越えないようにして200
ccの2N塩酸水溶液を導入し、有機相をデカンテ
ーションによつて分離し、次いでエーテル抽出し、
溶媒を減圧蒸留により除去した後、少量のメチ
ルエステルを含有する29.35gの粗製のd1-
-trans-菊酸-1-ブチルを得る。前記メチルエ
ステルを除去するために、この29.35gの粗生
成物中に50ccのメタノール、20ccの水及び
1.50ccの2Nソーダメタノール溶液を加える。
これを1時間還流させ、メタノールを減圧蒸留に
よつて、次いでエーテル抽出によつて除去する。

溶媒を除去し、再蒸留した後21gのd1-
-trans-菊酸の1-ブチルエステルを得る。bp
=112°C/1.5mmHg; [α]_D²⁶=1.4530°。

類似の態様で、ラセミ又は光学活性trans-菊
酸のその他の低級アルキルエステルを、対応する
メチルエステルから出発してエステル交換によつ

23

て製造する。この方法は特に第二又は第三アルコールに好適である。

例 I :

cis-3・3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)又は1-cis-seq. trans-ビシロリン酸(1S, 2R) (cis-(1S, 2R)立体配置の(I-B))又は $R_2 = -CH_3$, $Z = CO_2CH_3$ 及びcis(1S, 2R)立体配置の(I)

工程A: trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステルのジメチルケタール $[R = -CH_3$, アルキル $= -CH_3$ 及びtrans(1S, 2S)立体配置の(II)]

オゾンによる処理

メタノール700ccに溶解させた1-trans-菊酸(1S, 2S)のメチルエステル70gの溶液(-80℃に冷却させた)にオゾン流れを約3.5時間通し、次いで温度を常に-80℃に維持しながら過剰のオゾンアルゴン流れによつて駆逐する。

ジメチルチオエーテルによる還元

上で得られたメタノール性溶液を-40℃にし、そしてそれにききませながらジメチルチオエーテル79ccを加える。温度を約20℃に上昇させ、そして反応混合物を攪拌及び窒素下に数時間保つ。減圧下における蒸留によつてメタノールを除去し、残留物を塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナトリウム水溶液で次いで水で洗浄し、脱水し、そしてそれを減圧下に濃縮乾固させる。

この方法で、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のジメチルケタールのメチルエステルを含有する油状物75.9gが得られる。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程B: trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル $[R = -CH_3$ 及びtrans-(1S, 2S)立体配置の(III)]

酢酸30%を含有する水溶液560cc中に、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステルのジメチルケタールを含有する油状物

24

75.9gを窒素下に30℃に温めることによつて溶解させる。80℃における15分後、冷却し、エーテルで抽出し、エーテル抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で、次いで塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、脱水し、真空下で濃縮し、そして黄色液体の形態でtrans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル(b.p. = 96℃/14mm Hg)53.5gを得る。2・4-ジニトロフェニルヒドラゾンはmp = 172℃である。

NMRスペクトル(ジューテロクロホルム)次の如く分析される:

3-位のメチル水素に相当する7.9及び8.2 Mhzのシグナル;

1-位及び2-位の水素に相当する147.8 Mhzのシグナル(二重線);

エステル官能基のメチル水素に相当する22.4 Mhzのシグナル;

アルデヒド官能基の水素に相当する57.3 Mhzのシグナル(二重線)。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程C: cis-3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)のラクトン又はcis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)のメチルヘミケタールのラクトン $[R' = -CH_3$ 及びcis-(1S, 2R)立体配置の(N)]

メタノール570ccにナトリウム16.9gを窒素雰囲気下に少しづつ導入し、次いでナトリウムが完全に使用されたときにtrans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル57.2gを導入し、反応混合物を還流させ、それを3時間保ち、冷却し、減圧下における蒸留によつてメタノールを除去し、0℃に予め冷却しておいた塩酸の4N水溶液200ccで酸性化し、水性層をエーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮乾固し、かくしてcis-3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)のラクトンを含有する油状残留物52.4gが得られる。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて

25

いない。

工程D: $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) のラクトン又は $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-ホルミルシクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) の分子内ヘミアシラール [cis (1S, 2R) の立体配置の (V)]

例1の工程Cで得られた $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) のラクトン含有する油状残留物 5.24 g を水 26.0 cc 及びジオキサン 13.0 cc で処理する。混合物を2時間還流させ、冷却し、減圧下における蒸留によって濃縮乾固し、残留物をエーテルと塩化メチレンとの混液中に溶解させ、溶液を脱水し、カーボンブラックで処理し、そしてそれを減圧下における蒸留によって濃縮乾固する。残留物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ、そして $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1R, 2R) のラクトン (mp = 116°C) 2.50 g を得る。

この生成物の試料をイソプロピルエーテル中で再結晶させる [mp = 116°C, $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ (c = 0.9%, エタノール)]。

分析: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ (142.15)

理論値: C% = 59.14, H% = 7.09

実測値: 59.3, 7.3

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程E: $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) 又は 1-cis seq. trans-ビレトリン酸 (1S, 2R)

a) 反応

テトラヒドロフラン 3.6 cc 中に窒素雰囲気下にナトリウムアミド (濃度 92%) 3 g を導入し、次いでテトラヒドロフラン 2.4 cc 中に溶かした 0.0-ジエチル-1-メトキシカルボニルエチルホスホネート [この化合物はエイチ・ダブリュー・クーバー他 (Am. Soc. 79, 1963 (1957)) を適用することによって製造された] 1.62 g の溶液を導入する。反応混合物を 75°C で2時間かきまぜ、ナトリウムアミド 1.8 g を加え、次いでテトラヒドロフラン 4.2 cc 中に溶解さ

26

せた $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) のラクトン 6 g の溶液を加え、そしてそれを +5°C で2時間かきまぜる。反応混合物を氷と塩酸の 2N-水溶液 100 cc との混合物中に注入する。エーテルによる抽出及び溶剤の除去によって、粗生成物 8.06 g が得られる。

b) cis seq. trans -ビレトリン酸 (1S, 2R) の右旋性 α -フェニルエチルアミン塩の製造
水 10% を含有するエタノール 14.3 cc 中に上記の粗生成物を導入し、60°C に温め、溶液に右旋性 α -フェニルエチルアミン 6.9 g を加え、それを徐々に晶出させ、形成された沈殿物を吸引濾過によって分離し、乾燥させ、そして $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) の右旋性 α -フェニルエチルアミン塩 (mp = 142°C, $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$) 10.2 g が得られる。

知る限りでは、 cis seq. trans -ビレトリン酸 (1S, 2R) の (d)- α -フェニルエチルアミン塩は文献で知られていない。

c) α -フェニルエチルアミン塩の加水分解
塩酸の 2N 水溶液 51 cc とエーテル 10

25 cc との混液中に $\text{cis}-3,3\text{-ジメチル}-2\text{-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン}-1\text{-カルボン酸}$ (1S, 2R) の右旋性 α -フェニルエチルアミン塩 10.2

g を周囲温度で溶解させ、溶液をエーテルで抽出し、エーテル抽出物を水洗し、脱水し、溶液を除

去し、そして 1-cis-3,3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1S, 2R) $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$ (c = 1%, 四塩化

炭素) 5.35 g を得る。

生成物の試料を右旋性 α -フェニルエチルアミン酸の2回の晶出、次いで酸加水分解によって精製する。[mp = 76°C, $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$ (c = 1%, 四塩化炭素)]。

分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212.24)

理論値: C% = 62.25 H% = 7.60

実測値: 62.5, 7.5

NMR スペクトル (ジューテロクロホルム)

NMR スペクトルは、環の 'cis' 立体位置及

びオレフィン性鎖の 'trans' 立体配置に一致す

る。

次の如く分析される：

3-位のメチル水素に相当する7.7及び8.0.5

Mhz のシグナル；

側鎖のメチル水素に相当する11.5及び11.6.5

Mhz のシグナル；

エステル官能基のメチル水素に相当する2.2.6

Mhz のシグナル；

側鎖の二重結合の水素に相当する4.1.8.5及び

4.2.6 Mhz のシグナル（二重線）；

1-位のカルボニル水素に相当する6.3.4 Mhz

のシグナル。

知る限りでは、1-cis-3・3-ジメチル-

2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-

プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸

(1S, 2R)は文献に記載されていない。

例 2：

cis-3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-

1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボ

ン酸(1S, 2R)又は β -cis-菊酸(1S,

2R)(cis(1S, 2R)立体配置の(1A)

又は $R_1 = Z = -CH_3$ 及びcis(1S, 2R)

立体配置の(D))

a) 反応：

ジメトキシエタン20.0cc中に、水素化ナトリ

ウムの4.0%ワセリン油中型懸濁液15.6g及び

トリフェニルイソプロピルホスホニウムヨード

ド4.5gを導入する。反応混合物を還流し、それ

を4時間維持し、冷却し、それにcis-3・3-

ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロ

プロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)のラクト

ン1.0gを加え、再度還流に戻し、還流を1時間

維持し、冷却し、溶剤を減圧下の蒸留によつて除

去し、エタノールを加えて過剰の水素化ナトリウ

ムを分解し、水及び氷を加え、攪拌し、水性層を

塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を塩

化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、塩化メチ

レン抽出物を取り出し、主要の水性層を水性洗浄液と

一緒にし、かくして得られた水溶液を酸性化し、

それを塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出

物を水洗し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。

トリフェニルイソプロピルホスホニウムヨード

イドは、ジョージ・ウイティング・デイトマー・

ウイテンバーグの方法(Annalen 606 1

(1957))を適用して調製し得る。

b) 1-trans-菊酸(1S, 2S)の分離

メタノール27.5cc中に溶解したりL(+)-

threo-1-p-ニトロフェニル-2-ジメチル

アミノプロパン-1・3-ジオール14.3gの溶

液に、残留油(9.9g)を温めて溶解させる。イ

ソプロピルエーテル11ccを加え、+5℃に徐冷

し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引濾過し、乾

燥させ、そして粗1-trans-菊酸(1S, 2S)

塩14.16gを得る。メタノールとイソプロピル

エーテルとの混液である母液は、1-cis-菊酸

の回吸のために別に取つておく(母液A)。

イソプロピルエーテルとメタノールとの混液

(2/1)中で粗塩を晶出させ、そして1-

trans-菊酸(1S, 2S)のL(+)-threo

15-1-p-ニトロフェニル-2-ジメチルアミノ

プロパン-1・3-ジオール塩1.02gを得る。

この塩を塩酸の2N水溶液中に導入する。混合物

を周囲温度で30分間かきまぜ、水性層をエー

テルで抽出し、エーテル抽出物を塩化ナトリ

ウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、減圧下に濃

縮乾固し、そして1-trans-菊酸(1S, 2S)

($[\alpha]_D^{20} = -1.8^\circ$ (c=1%, エタノール))

を得る。

c) 1-cis-菊酸(1S, 2R)の製造

例2の節b)で得た母液Aを減圧下に濃縮乾固

する。残留物を塩酸の2N水性溶液に導入する。

周囲温度で30分間かきまぜ、水性層を塩化メ

チレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を水洗し、脱

水し、濃縮乾固させ、そして粗1-cis-菊酸

(1S, 2R)(B)4.20gを得る。この粗製

の酸は次の2つの方法で精製し得る。

1. (1)-キニン塩による1-cis-菊酸(1S,

2R)の精製

エタノール4cc中に溶解させた左旋性キニン塩

基2gの溶液に粗1-cis-菊酸(B)1.054g

を温めながら溶解させる。水1cc及びイソプロ

ピルエーテル3ccを加え、次いでそれを5℃に徐冷

する。晶出を完了させ、吸引濾過し、乾燥させ、

そして3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-

1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボ

ン酸(1S, 2R)の1-キニン塩(mp=110℃)

2.06gを得る。母液の濃縮によつて、キニン塩

(mp=110℃)0.152gの第2回目の収量

を得る。

45 上で得たキニン塩の第1回目及び第2回目の収

量を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液中に導入する。周囲温度で30分間かきまぜ、水性層をエーテルで抽出し、エーテル抽出物を水洗し、脱水し、濃縮乾固させ、そして3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)又は1-cis-菊酸(1S, 2R)〔mp. -4.0℃, $[\alpha]_D^{20} = -3.6^\circ$ (c=1%, エタノール)〕0.66 gを得る。

2. (d) - α -フェニルエチルアミン塩による1-cis-菊酸(1S, 2R)の製造
エタノール10cc中に溶解させた右旋性 α -フェニルエチルアミン1.5 gの溶液に、粗1-cis-菊酸(1S, 2R) (B) 2.085 gを溶解させる。+5℃に徐冷し、晶出を完了させ、吸引濾過し、乾燥させ、そして3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパンカルボン酸(1S, 2R)の α -フェニルエチルアミン塩(mp. = 13.0℃) 1.935 gを得る。母液の濃縮によつて、2回目の収量0.265 gを得る(mp. = 13.0℃)。

α -フェニルエチルアミン塩の上記2つの収量を一緒にし、そしてそれを塩酸の2N水溶液中に導入する。周囲温度で30分間かきまぜ、水性層をエーテルで抽出し、エーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、減圧下に濃縮乾固させ、そして3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)又は1-cis-菊酸(1S, 2R)〔mp. = 4.0℃, $[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$ (c=1%, エタノール)〕1.21 gを得る。

1-cis-菊酸(1S, 2R)の1-キニン塩、1-cis-菊酸(1S, 2R)の(+)- α -フェニルエチルアミン塩及び1-cis-菊酸(1S, 2R)は、アイ・ジー・エム・キャンベル及びエス・エイチ・ハーバー〔J. Sci. Food. Agr. 3, 189 (1952)〕によつて得られた化合物と同一である。

例 3:

cis-3・3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)又はd-cis seq. trans-ビレドリン酸〔cis (1R, 2S) 立体配置の(I_B)又はR₁ = -CH₃, Z

= -CO₂CH₃、及び cis (1R, 2S) 立体配置の(I)〕

工程A: trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステルのジメチルケタール〔trans (1R, 2R) 立体配置の(II')、R = -CH₃, アルキル = -CH₃〕

例1の工程Aにおけると同様の態様で、d-trans-菊酸(1R, 2R)のメチルエステル101.06 gから出発して、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステルのジメチルケタールを含有する油状物116 gを得る。

知る限りでは、化合物は文献に記載されていない。

工程B: trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステル〔trans (1R, 2R) 立体配置の(III)、R = -CH₃〕

例1の工程Bにおけると同様の態様で、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステルのジメチルケタールを含有する油状物116 gから出発して、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステル85 gを得る。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程C: cis-3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)のラクトン又はcis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)のメチルヘキタールのラクトン〔R₁ = -CH₃、及び cis (1R, 2S) 立体配置の(N)〕

例1の工程Cにおけると同様の態様で、trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のメチルエステル127 gから出発して、cis-3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)のラクトンを含有する油状残留物100 gを得る。

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程D: cis-3・3-ジメチル-2-(ジヒド

ロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) のラクトン又は *cis*-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) の分子内ヘミアシラール [*cis* (1R, 2S) 立体配置の (V)]

例1の工程Dにおけると同様の態様で、*cis*-3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) のラクトンを含有する油状残留物100gから出発して、*cis*-3・3-ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) のラクトン (mp=116℃) 57.7gを得る。

この生成物の試料をイソプロピルエーテル中で晶出させる (mp=116℃, $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$ (c=1.1%, エタノール))。

分析: $C_7H_{10}O_5$ (142.15)

理論値: C%=59.14 H%=7.09

実測値: 58.8 7.2

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

工程E: *cis*-3・3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) 又は d-*cis* seq. *trans*-ビレトリン酸 (1R, 2S)

テトラヒドロフラン120cc中に窒素雰囲気下にナトリウムアミド (純度95%) 10gを導入し、次いでテトラヒドロフラン80cc中に溶解させて0・0-ジメチル-1-メトキシカルボニルエチルホスホネート46gの溶液を-5℃で導入する。反応混合物を周囲温度で3.5時間かきまぜ、ナトリウムアミド5gを加え、次いでテトラヒドロフラン120cc中に溶解させた *cis*-3・3-ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) のラクトン20gの溶液を加え、そしてそれを周囲温度で3時間かきまぜる。反応混合物を減圧下の蒸留によつて濃縮乾固させる。残留物に水と氷との混合物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、これらのエチル抽出物を取り出し、水性層を酸性化し、塩化ナトリウムで飽和させ、エチルエーテルで抽出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。

残留物をエタノール170ccと酢酸17ccと試薬T (トリメチルアミノアセトヒドラジド塩酸塩) 17gとの混合物中に導入する。混合物を還流させ、それを1時間維持し、次いで水と氷とソーダの10N水溶液25.5ccとの混合物中に注入する。水性層をエチルエーテルで抽出し、これらの集合したエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを減圧下に濃縮乾固させる。

カルボニル化不純物を含まない上記で得られた生成物を減圧下に再蒸留し、そして3・3-ジメチル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S) 又は d-*cis* seq. *trans*-ビレトリン酸 (1R, 2S) (bp=150℃/0.3 mm Hg), mp=70℃ (明確ではない), $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$ (c=1.2%, 四塩化炭素) 7.3gを得る。

最初の再蒸留の間に棄てた留分をさらに再蒸留して、上で得られた最初の収量と同じ量の2回目の収量を得るのが可能である。

分析: $C_{11}H_{16}O_4$ (212.24)

理論値: C%=62.25 H%=7.60

実測値: 62.1 7.6

NMRスペクトル (ジューテロクロホルム)

NMRスペクトルは、環の '*cis*' 立体配置及びオレフィン性鎖の '*trans*' 立体配置と一致する。次の如く分析される:

3-位のメチル水素に相当する77.5及び80.5 Mhz のシグナル;

側鎖のメチル水素に相当する116及び117.5 Mhz のシグナル;

エステル官能基のメチル水素に相当する22.6 Mhz のシグナル;

側鎖の二重結合の水素に相当する42.1及び42.8 Mhz のシグナル (二重線);

1-位のカルボキシル水素に相当する67.3 Mhz のシグナル;

知る限りでは、この化合物は文献に記載されていない。

例4:

cis-3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロベニル)シクロプロパン-1-カルボン酸又は d-*cis*-菊酸 (1R, 2S) [*cis* (1R, 2S) 立体配置の (IA) 又は Z- R_1 -45- CH_3 及び *cis* (1R, 2S) 立体配置の (I)]

ロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸
(1R, 2S)のラクトン又はcis-3・3-ジ
メチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カル
ボン酸(1R, 2S)の分子内ヘミアシラー
(cis(1R, 2S)立体配置の(V))

例1の工程Dにおけると同様の態様で、cis-
3・3-ジメチル-2-(メトキシヒドロキシメ
チル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)
のラクトンを含む油状残留物100gから出
発して、cis-3・3-ジメチル-2-(ジヒド
ロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸
(1R, 2S)のラクトン(mp=116℃)
57.7gを得る。

この生成物の試料をインプロピルエーテル中で
晶出させる(mp=116℃、 $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$
(c=1.1%, エタノール))。

分析: $C_7H_{10}O_3$ (142.15)

理論値: C%=59.14 H%=7.09

実測値: 58.8 7.2

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて
いない。

工程E: cis-3・3-ジメチル-2-(2'-
メトキシカルボニル-trans-1'-プロペニル)
シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)
又はd-cis seq. trans-ビレトリン酸(1R, 2S)

テトラヒドロフラン120cc中に窒素雰囲気下
にナトリウムアミド(純度95%)10gを導入
し、次いでテトラヒドロフラン80cc中に溶解さ
せて0・0-ジメチル-1-メトキシカルボニル
エチルホスホネート4・6gの溶液を-5℃で導入
する。反応混合物を周囲温度で3.5時間かきまぜ、
ナトリウムアミド5gを加え、次いでテトラヒド
ロフラン120cc中に溶解させたcis-3・3-
ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロ
プロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)のラク
トン20gの溶液を加え、そしてそれを周囲温度で
3時間かきまぜる。反応混合物を減圧下の蒸留に
よつて濃縮乾固させる。残留物に水と氷との混合
物を加え、水性層をエチルエーテルで抽出し、こ
れらのエチル抽出物を取り出し、水性層を酸性化し、
塩化ナトリウムで飽和させ、エチルエーテルで抽
出し、一緒に集めたエーテル抽出物を塩化ナトリ
ウムの飽和溶液で洗浄し、脱水し、そしてそれを
濃縮乾固させる。

残留物をエタノール170ccと酢酸17ccと試
薬T(トリメチルアミノアセトヒドラジド塩酸塩)
17gとの混合物中に導入する。混合物を還流さ
せ、それを1時間維持し、次いで水と氷とソーダ
5の10N水溶液25.5ccとの混合物中に注入する。
水性層をエチルエーテルで抽出し、これらの集合
したエーテル抽出物を塩化ナトリウムの飽和溶液
で洗浄し、脱水し、そしてそれを減圧下に濃縮乾
固させる。

カルボニル化不純物を含まない上記で得られた
生成物を減圧下に再蒸留し、そして3・3-ジメ
チル-2-(2'-メトキシカルボニル-trans-
1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボ
ン酸(1R, 2S)又はd-cis seq. trans-ビレトリ
ン酸(1R, 2S)(bp=150℃/0.3mmHg)、
mp=70℃(明確ではない)、 $[\alpha]_D^{20} = +11.5^\circ$
(c=1.2%, 四塩化炭素)7.3gを得る。

最初の再蒸留の間に棄てた留分をさらに再蒸留
して、上で得られた最初の収量と同じ量の2回目
の収量を得るのが可能である。

分析: $C_{11}H_{16}O_4$ (212.24)

理論値: C%=62.25 H%=7.60

実測値: 62.1 7.6

NMRスペクトル(ジメチロクロロホルム)

NMRスペクトルは、環のcis-立体配置及
びオレフィン性鎖のtrans-立体配置と一致す
る。次の如く分析される:

3-位のメチル水素に相当する7.75及び8.05
Mhz. のシグナル;

側鎖のメチル水素に相当する11.6及び117.5
Mhz. のシグナル;

エステル官能基のメチル水素に相当する2.26
Mhz. のシグナル;

側鎖の二重結合の水素に相当する4.21及び
4.28 Mhz. のシグナル(二重線);

1-位のカルボキシル水素に相当する6.73
Mhz. のシグナル;

知る限りでは、この化合物は文献に記載されて
いない。

例 4:

cis-3・3-ジメチル-2-(2'-メチル
-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボ
ン酸又はd-cis-菊酸(1R, 2S)[cis
(1R, 2S)立体配置の(IA)又はZ-R₁-
45-CH₃及びcis(1R, 2S)立体配置の(I)]

a) 反応

水酸化ナトリウムの40%のワセリン油中型懸濁液11.5g及びトリフェニルインプロピルホスホニウムヨニダイド33.4gをジメトキシエタン14.8cc中に導入する。反応混合物を還流させ、それを4時間維持し、冷却し、cis-3・3-ジメチル-2-(ジヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のラクトン7.4gを加え、再び還流に戻し、還流を1時間維持し、冷却し、溶剤を減圧下の蒸留によつて除去し、エタノールを加えて過剰の水素化ナトリウムを分解し、水及び氷を加え、かきまぜを行い、水性層を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、塩化メチレン抽出物を取り出し、主要の水性層を水性洗浄液と一緒にし、かくして得られた水溶液を酸性化し、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を水洗し、脱水し、そしてそれを濃縮乾固させる。

b) d-cis-菊酸(1R, 2S)の分離及び精製

上で得られた残留物を、水10%を含有する水性エタノール15cc中に溶解させる(溶液A)。別個に、水10%を含有する水性エタノール30cc中に左旋性キニン塩基15gを溶解させる(溶液B)。溶液A及びBを70℃まで加熱し、そして溶液Bを溶液Aに導入する。混合物を+5℃に冷却し、晶出させ、形成した沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水10%を含有する水性エタノール中で晶出させ、そしてd-cis-菊酸(1R, 2S)の1-キニン塩[mp=115℃~120℃(はつきりとは限定されない)]10.95gを得る。

キニン塩10.95gを塩酸の2N水溶液2.0cc中に導入する。10分間かきまぜを行い、水性層を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン抽出物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、脱水し、濃縮乾固させ、そして3・3-ジメチル-2-(2'-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S)又はd-cis-菊酸(1R, 2S)(mp=約40℃, $[\alpha]_D^{20} = +36.4^\circ$ (c=1%, エタノール))3.45gを得る。この生成物の試料は、キニン塩の晶出次いで酸加水分解によつて精製される。

かくして精製された生成物は42℃の融点を有し、その旋光能は $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (c=1%, エタノール)である。

この生成物のIR及びNMRスペクトルは、cis構造を確認する。

円偏光二色性(ジオキサン)

極大 215 mμ $\epsilon = +14.6$

極小 253 mμ $\epsilon = -1.2$

かくして得られたd-cis-菊酸(1R, 2S)

は、アイ・ジー・エム・キャンベル及びビエ・エイチ・ハーバー[J. Sci. Food 3, 189 (1952)]によつて記載される化合物と同一である。

参考例 2:

cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)の分子内ヘミアシラール(cis(1S, 2R)立体配置の(V))

工程A: trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) [trans(1S, 2S)立体配置の(DX)]

メタノール250cc中に1-trans-菊酸(1S, 2S)2.0gを溶解させ、温度を-80℃にし、

そして青色の発現までオゾン化酸素流れをバツプルさせる。次いで、反応混合物中に酸素流れを15分間更に窒素流れを45分間吹き込む。ジメチルスルフィド1.0ccを徐々に加え、反応混合物を約-35℃で30分間、更に0℃で1時間、最後に周囲温度で1時間維持する。減圧下における蒸留によつて溶剤を除去し、残留物をトリメチルアミノアセトヒドライド塩酸塩(試薬T)1.7gとエタノール170ccと酢酸17ccとの溶液中に導入する。反応混合物を還流させ、それを1時間保ち、冷却し、ソーダの希釈溶液に注入し、エーテル抽出して非アルデヒド画分を除去し、塩酸の希水溶液で酸性化し、水性酸層をエーテルで抽出し、エーテル溶液を洗浄し、脱水し、濃縮乾固し、残留物を石油エーテル(bp=35~75℃)でベースト化し、そしてtrans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)5.80gを得る。

同じ態様で、d-trans-菊酸(1R, 2R)及びラセミtrans-菊酸から出発して、それぞれtrans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)又はラセミtrans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸を調製する。

知る限りでは、trans-3・3-ジメチル-2

35

ーホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) 及びラセミ体は文献に記載されていない。

工程B: trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) のジメチルケタール〔アルキル=CH₃の(X)〕

窒素雰囲気下にメタノール100cc中に trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) 13.8gを導入し、シリカゲル(脱水アルキル金属アルミニウムシリケート)を充てんした塔を経て蒸留物を再循環させながら溶液を還流で24時間維持し、濃縮乾固し、吸引濾過によつて除去される油状不純物を含浸した結晶を回収し、結晶を再び石油エーテル(b.p.=65~75℃)中に溶解させ、吸引濾過し、乾燥させ、そして trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) のジメチルケタール(m.p.=65℃) 11.7gを得る。

分析: C₈H₁₆O₄ (188.22)

理論値: C%=57.43 H%=8.57

実測値: 57.6 8.5

同様の態様で、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R) 又はラセミ trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸から出発して、それぞれ trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R) のジメチルケタール〔m.p.=65℃〕又はラセミ trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸のジメチルケタールを調製する。

知る限りでは、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) 及び(1R, 2R) のジメチルケタール又はラセミ体は、文献に記載されていない。

工程C: cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R) のメチルヘミケタールのラクトン〔アルキル=CH₃及び cis(1S, 2R) 立体配置の(IV)〕

窒素雰囲気下にベンゼン17.5cc中に、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S) のジメチルケタール5g及びp-トルエンスルホン酸0.21gを導入する。反応混合物を還流させ、そしてベンゼン

36

の連続添加によつて反応混合物の容積を一定に保ちながら蒸留を維持する。6時間の終りに、冷却し、ベンゼンを蒸留によつて除去し、氷を含有する重炭酸ナトリウムの水溶液中に反応混合物を注入し、エーテルで抽出し、濃縮乾固し、そして cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R) のメチルヘミケタールのラクトン(b.p.=60℃/0.3mmHg) 1.9gを得る。

IRスペクトル(クロロホルム)

これは遊離ヒドロキシルの不在を確認し、そしてラクトンのカルボニルに相当する1764 cm⁻¹の吸収帯を包含する。

同様の態様で、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R) のジメチルケタール又は相当するラセミ体から出発して、それぞれ cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S) のメチルヘミケタールのラクトン又は相当するラセミ体を得る。

工程D: cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R) の分子内ヘミアシラール〔cis-(1S, 2R) 立体配置の(V)〕

水25ccとジオキサン12.5ccとの混液中に cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R) のメチルヘミケタールのラクトン1.9gを導入し、これを60℃で1時間維持し、減圧下に濃縮乾固し、そして cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R) の分子内ヘミアシラール〔m.p.=114℃〕 0.55gを得る。この生成物の試料を、イソプロピルエーテル中で晶出する〔m.p.=116℃, $[\alpha]_D^{20} = +10.3^\circ$ (c=1%, メタノール)〕。

同様の態様で、cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S) のメチルヘミケタールのラクトン又は相当するラセミ体から出発して、それぞれ cis-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S) の分子内ヘミアシラール〔m.p.=116℃, $[\alpha]_D^{20} = -10.2^\circ$ (c=1%, エタノール)〕又は相当するラセミ体の分子内ヘミアシラールを得る。

参考例2: cis-3,3-ジメチル-2-ホルミル

ルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)の分子内へシアシラール(cis(1S, 2R)の立体配置の(V))

工程A: trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)のメチルエステルのジメチルケタール(アルキル= $-\text{CH}_3$ 及び(1S, 2R)立体配置の(V))、オゾンによる処理

メタノール700cc中に溶解させた ℓ -trans-10-菊酸(1S, 2S)のメチルエステル70gの溶液(-8.0℃に冷却した)にオゾン流れを約3.5時間通し、次いで温度を-8.0℃に常に維持しながら過剰のオゾンを実アルゴン流れによつて駆逐する。

ジメチルチオエーテルによる環元

先に得られたメタノール性溶液を-40℃に調整し、そしてかきまぜながらジメチルチオエーテル79ccを加える。温度を約20℃に上昇させ、そして反応混合物を攪拌及び窒素下に数時間保つ。メタノールを減圧下の蒸留によつて除去し、再び塩化メチレン中に溶解させ、重炭酸ナトリウムの水溶液で次いで水でそれぞれ洗浄し、脱水し、そして減圧下に濃縮乾固させる。

かくして、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のジメチルケタールのメチルエステルを含有する油75.9gが得られる。

同様の態様で、trans-7-菊酸(1R, 2R)のメチルエステル又は相当するラセミ体から出発して、それぞれtrans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)のジメチルケタールのメチルエステル及び相当するラセミ体を得る。

工程B: trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル(R= $-\text{CH}_3$ 及びtrans(1S, 2S)立体配置の(V))配置の(V'))

酢酸30%を含有する水溶液560cc中に、trans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のジメチルケタールのメチルエステルを含有する油75.9gを窒素下に80℃に温めることによつて溶解させる。80℃で15分後、冷却し、エーテ

ルで抽出し、エーテル抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で次いで塩化ナトリウム水溶液でそれぞれ洗浄し、脱水し、真空下に濃縮し、そして黄色液体の形態でtrans-3,3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル(b.p.=96℃/14mm Hg)53.5gを得る。2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンはmp=172℃である。

NMRスペクトル(ジューテロクロホルム)

次の如く分析される:

3-位のメチル水素に相当する7.9及び8.2

Mhzのシグナル;

1-位及び2-位の水素に相当する1.47.8

Mhzのシグナル(二重線);

エステル官能基のメチル水素に相当する2.24

Mhzのシグナル;

アルデヒド官能基の水素に相当する5.73

Mhzのシグナル(二重線)。

同様の態様で、trans-3,3-ジメチル-

2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸

(1R, 2R)のジアルキルケタールのメチルエ

ステル又は相当するラセミ体から出発して、それ

ぞれtrans-3,3-ジメチル-2-ホルミル

シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)

のメチルエステル又は相当するラセミ体を得る。

工程C: trans-3,3-ジメチル-2-ホル

ミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S,

2S)(trans(1S, 2S)立体配置の(IX))

立体配置の(IX))

30 メタノール100ccとソーダの1.0N水溶液

11ccと水20ccとの混液中にtrans-3,3-

-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-

カルボン酸(1S, 2S)のメチルエステル15.6

gを不活性雰囲気下に導入し、この反応混合物を

環流させ、そしてそれを1時間維持する。減圧下

における溶剤の蒸発後、水で希釈し、けん化され

なかつたものをエーテルで抽出し、水性層を塩酸

の濃水溶液で酸性化し、遊離酸をエーテルで抽出

し、エーテル溶液を洗浄し、脱水し、濃縮乾固さ

せ、そしてtrans-3,3-ジメチル-2-ホル

ミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S,

2S)12gを得る。

同様の態様で、trans-3,3-ジメチル-

2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸

(1R, 2R)のメチルエステル又は相当するラ

39

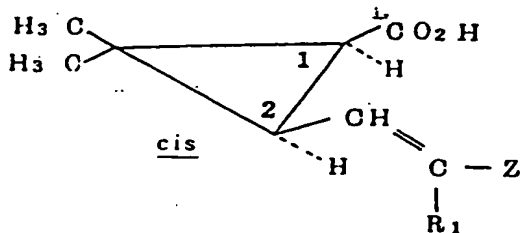
セミ体から出発して、それぞれ trans-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2R)又は相当するラセミ体を得る。

これらの化合物は、例5の工程Aで得られたものと同一である。

次いで、最後に例5の工程B、C及びDに従つて cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸(1S, 2R)の分子内ヘミアシラールを製造する。

特許請求の範囲

1 次の一般式 I



(この式で炭素1上のCO₂H置換基と炭素2上

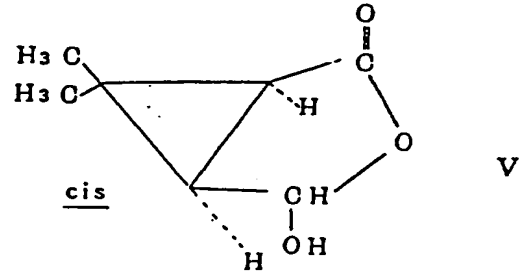
のCH=O 置換基は互に cis-位置にあ

り、R₁はアルキル基を表わし、

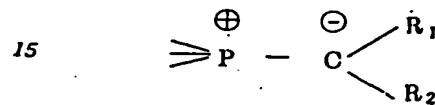
Zは、R₁と同一又は異なるアルキル基又はアルコキシカルボニル基を示すR₂残基或いはアルコキシカルボニル基を示すR₃残基を表わす)のラセミ又は光学活性シクロプロパンカルボン酸

40

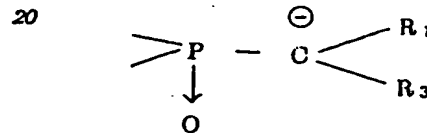
の製造法において、次の式V



10 のラセミ又は光学活性 cis-3・3-ジメチル-2-ホルミルシクロプロパン-1-カルボン酸の分子内ヘミアシラールに、塩基性媒質中で次の式



(この式でR₁及びR₂は前記の意味を有する)のイリドの形で又は次の式



25 (この式でR₁及びR₃は前記の意味を有する)のカルボアニオンの形で存在し得るりん(C)のカルボアニオン試剤を作用させ、所望のラセミ又は光学活性化合物Iを得ることを特徴とする前記の製造法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.